

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-72478

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>  
C 07 D 405/12  
// A 81 K 31/40

識別記号 庁内整理番号  
AED 9051-4C  
7475-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)3月27日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全7頁)

⑮ 発明の名称 エボキシコハク酸誘導体

⑯ 特 願 平2-120388

⑰ 出 願 平2(1990)5月10日

優先権主張 ⑱ 平1(1989)5月18日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 平1-124753

㉑ 発 明 者	村 田 充 男	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
㉒ 発 明 者	横 尾 千 尋	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
㉓ 発 明 者	花 田 和 紀	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
㉔ 出 願 人	大正製薬株式会社	東京都豊島区高田3丁目24番1号	
㉕ 代 理 人	弁理士 北川 富造		

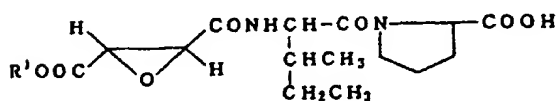
明 細 書

1. 発 明 の 名 称

エボキシコハク酸誘導体

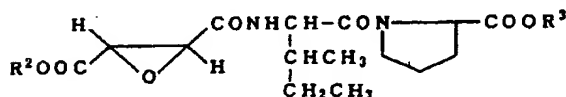
2. 特 許 請 求 の 範 囲

(1) 式



(式中、R'は水素原子または炭素原子数1～4のアルキル基を示す。)で表されるエボキシコハク酸誘導体およびその薬学的に許容できる塩。

(2) 式



(式中、R'およびR'は同一または異なって炭

素原子数1～4のアルキル基またはカルボキシル基の保護基を示す。)で表されるエボキシコハク酸誘導体。

3. 発 明 の 詳 細 な 説 明

産業上の利用分野

本発明はエボキシコハク酸誘導体に関し、更に詳しくはカテプシンBを特異的に阻害し、かつ活性の低いエボキシコハク酸誘導体およびその製造中間体に関する。

従来の技術

チオールプロテアーゼに属するカルシウム依存性中性プロテアーゼ(CANP)、カテプシンB、カテプシンLなどは、難病である筋ジストロフィー症やジスタールミオパシーなどの筋崩壊疾患において筋構造蛋白の分解に関与していると言われている。

従来、数種のチオールプロテアーゼの活性を阻害する化合物として、N-(L-3-トランスカルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-

ロイシルアグマテン【アグリカルチュアル アンド バイオロジカル ケミストリー (Agric. Biol. Chem.)、第42巻、第523～528頁(1978年)】、エポキシコハク酸ジペプチド誘導体(特開昭55-115878号)などいくつかのエポキシコハク酸誘導体が知られている。しかし、現在までに当該テオールプロテアーゼの一種のみを特異的に阻害するようなエポキシコハク酸誘導体は知られていない。

#### 発明が解決しようとする課題

本発明の目的は、テオールプロテアーゼの一種、特にカテプシンBに対して特異的かつ強力な阻害活性を有する物質を提供することにある。また本発明の他の目的は、当該物質の製造中間体を提供することにある。

#### 課題を解決するための手段

本発明者らはエポキシ環を有する化合物について鋭意検討した結果、英国特許第2,046,730号明細書中の構造式には包含されるが具体的な記載がない化合物から製造されるエポキシコハク酸誘導

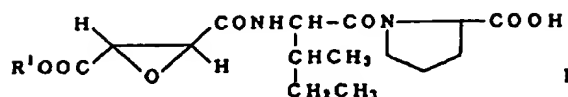
誘導体である。

本発明において、炭素原子数1～4のアルキル基とは直鎖状のアルキル基であり、たとえばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などである。また、カルボキシル基の保護基とは、ペプチド合成化学の分野で通常用いられるカルボキシル基の保護基を意味し、たとえばベンジル基、パラメトキシベンジル基、パラニトロベンジル基、t-ブチル基、ベンツヒドリル基などである。

本発明において薬学的に許容される塩とは、たとえばナトリウム、カリウム、マグネシウム、アンモニウムなどを含有無機塩基との塩、トリエチルアミン、シクロヘキシルアミン、アルギニン、リジンなどの有機塩基や塩基性アミノ酸との塩、硫酸、塩酸、硝酸などの鉱酸との塩または酢酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などの有機酸や酸性アミノ酸との塩が挙げられる。

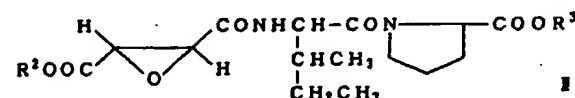
体は、公知化合物と異なり特異的にカテプシンBを阻害することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、式



(式中、R¹は水素原子または炭素原子数1～4のアルキル基を示す。)で表されるエポキシコハク酸誘導体およびその薬学的に許容できる塩である。

更に他の本発明は、式Iの化合物の製造中間体である式

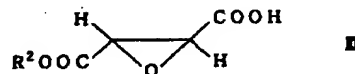


(式中、R¹およびR³は同一または異なって炭素原子数1～4のアルキル基またはカルボキシル基の保護基を示す。)で表されるエポキシコハク酸

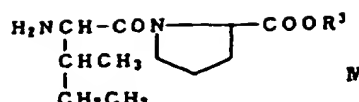
本発明の好ましい化合物を例示すれば、以下のとおりである。N-(L-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-プロリン、N-(L-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-プロリン、N-(L-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-プロリン ナトリウム塩およびN-(L-3-トランス-メトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-プロリン。

本発明化合物は、たとえば次のような方法で製造することができる。

すなわち、下記式



(式中、R²は前記と同意義である。)で表される化合物と、下記式



(式中、 $R^1$ は前記と同意義である。)で表される化合物を、クロロホルム、酢酸エチル、 $N,N$ -ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、 $N,N'$ -ジシクロヘキシルカルボジイミド法、混合酸無水物法、活性エステル法などペプチド合成化学の分野で通常用いられる方法により縮合して式Ⅱの本発明化合物を得ることができる。次いで、式Ⅱの本発明化合物の $R^1$ または $R^1$ で示されるアルキル基および/またはカルボキシル基の保護基をメタノール、エタノール、 $N,N$ -ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒などの触媒を用いる接触還元またはカタリティックトランスファーハイドロゲネーション(CTH)法、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、臭化水素酸、塩酸などの酸を用いる方法、加水分解など、ペプチド合成化学の分野で通常用いられる方法により除去することによって、式Ⅰの本発明化

合物を得ることができる。但し、式Ⅰ中の $R^1$ で示される低級アルキル基は、式Ⅱ中の $R^1$ で示される炭素原子数1~4のアルキル基と同じである。

なお、式Ⅱの化合物はケミカルファーマシューティカルブルタン(Chem. Pharm. Bull.)、第35巻、第1098~1104頁(1987年)に記載の方法に準じて製造することができる。また、式Ⅳの化合物はイソロイシンおよびプロリンからペプチド合成化学の分野で通常用いられる方法により製造することができる。

#### 発明の効果

このようにして得られた式Ⅰの化合物は、CANPおよびチオールプロテアーゼの一種であるババインをほとんど阻害せず、カテプシンBを特異的かつ強力に阻害した。

式Ⅰの化合物を筋崩壊疾患の治療に用いるためには、本発明化合物は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、注射剤などの投与製剤で経口的または非経口的に投与される。上記の各製剤は慣用的な製

剤技術に従って製造され、また通常の増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調節剤、溶解剤などの添加剤を添加することができる。

式Ⅰの化合物の治療患者に対する投与量は、患者の年齢、疾病の種類および状態などにより変動し得るが、通常、1日あたり10~2000mgを1~数回に分けて投与することができる。

以下に試験例を示す。

#### 試験例1 [CANP阻害活性]

S. Ishiuraら、ザジャーナルオブバイオケミストリー(J. Biochem.)、第84巻、第225頁(1978年)の方法により測定した。

25mM 2-メルカプトエタノール、5mM塩化カルシウム、0.1Mグリセロリン酸ナトリウム-塩酸緩衝液(pH 7.5)、0.24%アルカリ変性カゼイン、1%ジメチルスルホキシドおよび種々濃度の被験薬を含む反応液0.45mlを30℃で5分間ブレインキュベートした後、5μlのμCANP(カルバインI、ナカライテスク製)50μlを加えて反応を開始し、正確に30℃で20分間インキュベートした

後、10%トリクロロ酢酸0.5mlを加えて反応を停止させた。室温で60分間放置した後、3000×gで5分間遠心分離し、上清の280nmにおける吸光度を測定した。10%トリクロロ酢酸を、μCANPを加える前に添加して同様に測定したブランク値を差し引き、残存活性を求めた。被験薬を加えないで同様に測定した値を用いて算出した阻害率より50%阻害に必要な被験薬の濃度を算出しIC<sub>50</sub>値として示した。

その結果、実施例5で得られる化合物のIC<sub>50</sub>は200,000nM以上であった。

#### 試験例2 [ババイン阻害活性]

A. J. Barrettら、ザバイオケミカルジャーナル(Biochem. J.)、第201巻、第189頁(1982年)の方法により測定した。

2.5mM 2-メルカプトエタノール、1mMエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム、0.1Mリン酸ナトリウム-カリウム緩衝液(pH 6.8)、0.1%ブリッジ-35(ナカライテスク製)、1%ジメチルスルホキシドおよび種々濃度の被験薬を含む反応

液0.95mlに400mMのババイン溶液(シグマ社製)2.5μlを加え、40℃で3分間ブレインキュベートした後、200μMベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニル-L-アルギニン 4-メチルクマリール-7-アミド[ペプチド研究所(株)製]を25μl加えて反応を開始し、40℃で10分間ブレインキュベートした後、100mMクロロ酢酸ナトリウムを含む100mM酢酸ナトリウム緩衝液(pH4.3)1mlを加えて反応を停止させた。遊離した7-アミノ-4-メチルクマリルの蛍光を島津蛍光光度計RF-5000を用いて励起波長380nm、蛍光波長440nmで測定した。被験薬を加えないで同様に測定した値を用いて算出した阻害率より、50%阻害に必要な被験薬の濃度を算出しIC<sub>50</sub>値として示した。その結果、実施例5で得られる化合物のIC<sub>50</sub>値は16.000mMであった。

#### 試験例3 [カテブシンB阻害活性]

A. J. Barrettら, ザ バイオケミカル ジャーナル (Biochem. J.), 第201巻, 第189頁(1982年)の方法により測定した。

題に含まれ、式Iの化合物と構造が最も近似するN-(L-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-プロリン メチルエステルを選択した。

その結果を第1表に示す。

表1 阻害活性値 [IC<sub>50</sub>(mM)]

被験薬	カテブシンB
A	120
B	8800

A: 下記実施例5で得られる化合物

B: N-(L-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-プロリン メチルエステル(参考例)

上記の試験例より、式Iの化合物がカテブシンBに対して特異的にかつ強力に酵素阻害活性を有することが明らかとなった。

#### 実施例

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

2.5mM 2-メルカプトエタノール、1mMエタレンジアミン四酢酸二ナトリウム、0.1Mリン酸ナトリウム-カリウム緩衝液(pH6.0)、0.1%ブリッジ-35(ナカライテスク製)、1%ジメチルスルホキシドおよび種々濃度の被験薬を含む反応液0.95mlに200mMのカテブシンB溶液(シグマ社製)25μlを加え、40℃で3分間ブレインキュベートした後、200μMベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニル-L-アルギニン 4-メチルクマリール-7-アミド(ペプチド研究所製)を25μl加えて反応を開始し、40℃で10分間ブレインキュベートした後、100mMクロロ酢酸ナトリウムを含む100mM酢酸ナトリウム緩衝液(pH4.3)1mlを加えて反応を停止させた。遊離した7-アミノ-4-メチルクマリルの蛍光を島津蛍光光度計RF-5000を用いて励起波長380nm、蛍光波長440nmで測定した。被験薬を加えないで同様に測定した値を用いて算出した阻害率より、50%阻害に必要な被験薬の濃度を算出しIC<sub>50</sub>値として示した。比較薬としては前記英国特許の特許請求の範

#### 実施例1

N-(L-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-プロリン ベンジルエステルの製造

N-ヒプトキシカルボニル-L-イソロイシル-L-プロリン ベンジルエステル437mg(1.0ミリモル)を4N塩酸-ジオキサン溶液5mlに溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応溶液を減圧乾固し、残渣をクロロホルム4mlに溶解し、L-トランス-エポキシコハク酸 エチル p-ニトロフェニルエステル323mg(1.2ミリモル)を加えた。氷冷攪拌下、トリエチルアミン116mg(1.2ミリモル)のクロロホルム1ml溶液を滴下し、氷冷下2時間、室温で一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル100mlを加え、飽和食塩水100mlで2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物387mgを得た。

I R  $\nu$   $\frac{\text{neat}}{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  :

3273, 2966, 1746, 1693, 1629, 1542,  
1455, 1277, 1200, 1171, 1026

N M R ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

0.85(3H, t, J=7Hz), 0.95~1.18(1H, m),  
0.97(3H, d, J=7Hz), 1.32(3H, t, J=7Hz),  
1.35~1.60(1H, m), 1.70~2.40(5H, m),  
3.47(1H, d, J=2Hz), 3.60~3.90(2H, m),  
3.65(1H, d, J=2Hz), 4.26(2H, dq, J=2.7Hz),  
4.50~4.70(2H, m), 5.13(1H, d, J=12Hz),  
5.20(1H, d, J=12Hz), 6.72(1H, d, J=9Hz),  
7.35(5H, s)

M S (E I) ; m/e : 460( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 2

N-(L-3-トランス-ベンジルオキシカル  
ボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソ  
ロイシル-L-プロリン メチルエステルの製造

1.75~2.36(5H, m), 3.52(1H, d, J=2Hz),  
3.57~3.90(2H, m), 3.69(1H, d, J=2Hz),  
3.72(3H, s), 4.45~4.65(1H, m),  
4.61(1H, dd, J=8.9Hz), 5.17(1H, d, J=12Hz),  
5.27(1H, d, J=12Hz), 6.74(1H, d, J=9Hz),  
7.38(5H, s)

M S (E I) ; m/e : 446( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 3

N-(L-3-トランス-ベンジルオキシカル  
ボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソ  
ロイシル-L-プロリン ベンジルエステルの製  
造

実施例 1 と同様にして N-ヒプトキシカル  
ボニル-L-イソロイシル-L-プロリン ベン  
ジルエステル 427mg(1.0ミリモル)を 4 N 塩酸-ジ  
オキサン溶液 5 ml で処理してヒプトキシカルボ  
ニル基を除去した後、得られた化合物をトリエチ  
ルアミン 114mg(1.1ミリモル)存在下、クロルホル  
ム 5 ml 中で L-トランス-エポキシコハク酸 ベ  
ンジル p-ニトロフェニルエステル 385mg(1.1ミ

実施例 1 と同様にして N-ヒプトキシカル  
ボニル-L-イソロイシル-L-プロリン メチ  
ルエステル 2.00 g (5.8ミリモル)を 4 N 塩酸-ジ  
オキサン溶液 10 ml で処理してヒプトキシカルボ  
ニル基を除去した後、得られた化合物をトリエチ  
ルアミン 650mg(6.4ミリモル)存在下、クロルホル  
ム 12 ml 中で L-トランス-エポキシコハク酸 ベ  
ンジル p-ニトロフェニルエステル 2.19 g (6.4  
ミリモル)と縮合させた。同様に後処理後シリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エ  
チル: n-ヘキサン = 1 : 1)で精製し、標記化  
合物 2.39 g を得た。

I R  $\nu$   $\frac{\text{neat}}{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  :

3276, 2965, 1747, 1693, 1627, 1541,  
1451, 1280, 1246, 1195, 897

N M R ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

0.90(3H, t, J=7Hz), 0.95~1.17(1H, m),  
0.98(3H, d, J=7Hz), 1.39~1.60(1H, m),

リモル)と縮合させた。同様に後処理後シリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチ  
ル: n-ヘキサン = 2 : 3)で精製し、標記化合  
物 393mg を得た。

I R  $\nu$   $\frac{\text{neat}}{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  :

3725, 2965, 1733, 1688, 1652, 1541,  
1456, 1384, 1348, 1168, 1102, 897

N M R ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

0.85(3H, t, J=7Hz), 0.95(3H, d, J=7Hz),  
0.95~1.15(1H, m), 1.33~1.58(1H, m),  
1.70~2.35(5H, m), 3.51(1H, d, J=2Hz),  
3.58~3.88(2H, m), 3.68(1H, d, J=2Hz),  
4.50~4.65(2H, m), 5.13(1H, d, J=12Hz),  
5.15(1H, d, J=12Hz), 5.20(1H, d, J=12Hz),  
5.27(1H, d, J=12Hz), 6.71(1H, d, J=9Hz),  
7.35(5H, s), 7.39(5H, s)

M S (E I) ; m/e : 522( $\text{M}^+$ )

## 実施例 4

N-(L-3-トランス-メトキシカルボニル  
オキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシ  
ル-L-プロリン ベンジルエステルの製造

実施例 1 と同様にして、N-ε-ブトキシカル  
ボニル-L-イソロイシル-L-プロリン ベ  
ンジルエステル 1.41 g (3.4 ミリモル) を 4 N 塩酸  
-ジオキサン溶液 10 ml で処理してε-ブトキシカ  
ルボニル基を除去した後、得られた化合物をトリ  
エチルアミン 375 mg (3.7 ミリモル) 存在下、クロロ  
ホルム 30 ml 中で L-トランス-ε-ボキシコハク酸  
メチル p-ニトロフェニルエステル 990 mg (3.7  
ミリモル) と縮合させた。実施例 1 と同様にして後処  
理後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離  
液: 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 1) で精製  
し、標記化合物 1.25 g を得た。

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  :

3274, 2964, 1747, 1693, 1627, 1542.

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  :

3276, 2970, 1747, 1682, 1627, 1546.

1452, 1201, 1028, 899

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):

0.84 (3H, t, J=7Hz), 0.93 (3H, d, J=7Hz),

0.95-1.25 (1H, m), 1.23 (3H, t, J=7Hz),

1.38-1.62 (1H, m), 1.65-2.30 (5H, m),

3.49-3.85 (2H, m), 3.60 (1H, d, J=2Hz),

3.77 (1H, d, J=2Hz), 4.19 (2H, q, J=7Hz),

4.19-4.30 (1H, m), 4.43 (1H, dd, J=9.9Hz),

8.79 (1H, d, J=9Hz), 12.30-12.80 (1H, br)

MS (FAB): m/e: 371 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 6

N-(L-3-トランス-カルボキシオキシラ  
ン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-  
プロリンの製造

実施例 5 と同様にして、実施例 3 で得られた化  
合物 697 mg (1.3 ミリモル) を 10% バラジウム炭素 70

1446, 1352, 1210, 1175, 1003, 895

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):

0.79 (3H, t, J=7Hz), 0.85 (3H, d, J=7Hz),

0.92-1.25 (1H, m), 1.35-1.60 (1H, m),

1.65-2.30 (5H, m), 3.50-3.85 (2H, m),

3.63 (1H, d, J=2Hz), 3.71 (3H, s),

3.77 (1H, d, J=2Hz), 4.33-4.50 (2H, m),

5.12 (2H, s), 7.36 (5H, s),

8.78 (1H, d, J=9Hz),

MS (FAB): m/e: 447 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 5

N-(L-3-トランス-ε-トキシカルボニル  
オキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシ  
ル-L-プロリンの製造

10% バラジウム炭素 15 mg をエタノール 5 ml に懸  
濁し、実施例 1 で得られた化合物 467 mg (1.0 ミリ  
モル) のエタノール 5 ml 溶液を加えた。水蒸気流  
下、室温で 1 時間攪拌した後、触媒を濾去しエタ  
ノールで洗浄した。濾液および洗液を合わせ減圧  
留去し標記化合物 324 mg を得た。

mg を使い、メタノール 12 ml 中で接触還元した。後  
処理後、粗生成物をローバー リクロブレッツ  
RP-18 カラム (メルク社, 溶離液: 0.1% ト  
リフルオロ酢酸水: アセトニトリル = 75: 25)、  
次いでセファデックス G-10 (ファルマシア  
社) を充填したカラム (溶離液: 水) で精製し、  
標記化合物を含むフラクションを凍結乾燥するこ  
とにより、標記化合物 244 mg を得た。

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  :

3421, 2970, 1734, 1624, 1551, 1456.

1192, 897

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):

0.84 (3H, t, J=7Hz), 0.92 (3H, d, J=7Hz),

0.95-1.27 (1H, m), 1.35-1.62 (1H, m),

1.65-2.30 (5H, m), 3.47 (1H, d, J=2Hz),

3.50-3.85 (2H, m), 3.71 (1H, d, J=2Hz),

4.20-4.31 (1H, m), 4.44 (1H, dd, J=9.9Hz),

8.74 (1H, d, J=9Hz), 11.30-14.00 (2H, br)

M S (F A B); m/e: 343(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 7

N-(L-3-トランス-エトキシカルボニル  
オキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシ  
ル-レープロリン ナトリウム塩の製造

実施例 5 で得られた化合物 450mg (1.2 ミリモル) を少量のエタノールに溶解し、炭酸水素ナトリウム 112mg (1.3 ミリモル) を水 2 ml に溶かした溶液を加えた。これをセファデックス G-10 (ファルマシア社製) を充填したカラム (溶離液: 水) で精製し、標記化合物を含むフラクションを凍結乾燥することにより標記化合物 370mg を得た。

I R  $\nu$   $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  :

3438, 2970, 1751, 1688, 1626, 1544,  
1453, 1397, 1203, 1027, 900

N M R (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm);

0.75~1.18(7H, m), 1.23, 1.24(3H, t, J=7Hz),  
1.30~1.60(1H, m), 3.50~3.85(1H, m),

N M R (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm);

0.83(3H, t, J=7Hz), 0.92(3H, d, J=7Hz),  
0.95~1.28(1H, m), 1.36~1.64(1H, m),  
1.65~2.28(5H, m), 3.50~3.85(2H, m),  
3.64(1H, d, J=2Hz), 3.72(3H, m),  
3.77(1H, d, J=2Hz), 4.19~4.30(1H, m),  
4.44(1H, dd, J=9.9Hz),  
8.76(1H, d, J=9Hz), 12.30~12.70(2H, br)

M S (F A B); m/e: 357(MH<sup>+</sup>)

#### 参考例

N-(L-3-トランス-カルボキシオキシラ  
ン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-レー  
プロリン メチルエステルの製造

実施例 5 と同様にして、実施例 2 で得られた化合物 1.50g (3.4 ミリモル) を 10% パラジウム炭素 30mg を用い、メタノール 12ml 中で接触還元した。後処理後、粗生成物をローバー リクロプレシッ  
ブ R P-18 カラム (メルク社, 溶離液: 水:  
アセトニトリル = 7:3) で精製し、標記化合物

3.60, 3.73(1H, d, J=2Hz),

3.77, 3.88(1H, d, J=2Hz),

4.00~4.25(3H, m), 4.35~4.55(1H, m),

8.41, 8.71(1H, d, J=9Hz)

M S (F A B); m/e: 393(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 8

N-(L-3-トランス-メトキシカルボニル  
オキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシ  
ル-レープロリンの製造

実施例 5 と同様にして、実施例 4 で得られた化合物 930mg (2.1 ミリモル) を 10% パラジウム炭素 10mg を用い、メタノール 20ml 中で接触還元した後、触媒を濾去し、メタノールで洗浄した。濾液および洗液を合わせて減圧留去し、標記化合物 590mg を得た。

I R  $\nu$   $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  :

3277, 2967, 1752, 1681, 1627, 1547,  
1449, 1212, 896

を含むフラクションを減圧留去し、標記化合物 835mg を得た。

I R  $\nu$   $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  :

3284, 2966, 1747, 1682, 1626, 1546,  
1451, 1280, 1198, 1178, 897

N M R (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm);

0.83(3H, t, J=7Hz), 0.92(3H, d, J=7Hz),  
0.95~1.25(1H, m), 1.35~1.61(1H, m),  
1.65~2.30(5H, m), 3.45(1H, d, J=2Hz),  
3.50~3.85(2H, m), 3.60(3H, m),  
3.70(1H, d, J=2Hz), 4.26~4.38(1H, m),  
4.43(1H, dd, J=9.9Hz), 8.73(1H, d, J=9Hz)

M S (F A B); m/e: 367(MH<sup>+</sup>)

特許出願人 大正製薬株式会社

代理人 弁理士 北川 富造